Aus der Chirurgischen Klinik der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. E. Kern

PROSTAGLANDINE UND MORBUS CROHN

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Günter Fischer

aus Cadolzburg

Würzburg, den 15.1.1981

Aus der Chirurgischen Klinik der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. E. Kern

PROSTAGLANDINE UND MORBUS CROHN

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Günter Fischer

aus Cadolzburg

Würzburg, den 15.1.1981

Referent: Professor Dr. med. E. Kern

Korreferent: Professor Dr. med. E. Schmidt

Dekan: Professor Dr. med. K.-H. Wulf

Tag der mündlichen Prüfung: 24.2.1981

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität Würzburg

MEINEN ELTERN GEWIDMET

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
1.	Einleitung	1
1.1.	Das spezielle Krankheitsbild des Morbus CROHN	11
2.	Methodik	27
2.1.	Versuchsaufbau	27
2.2.	Versuchsdurchführung	32
2.2.1.	Inkubationssystem	32

Seite

2.2.2. Präparataktivierung 33

2.2.3. Versuchsanordnung 34

2.2.4. Versuchsdurchführung 37

3. Ergebnisse 41

3.1. Kontraktionen durch K^+- Aktivierung bei stufenweiser Steigerung der Vordehnung zur Ermittlung des Arbeitsmaximums (RDK + Kurven der maximalen Kontraktionskraft 41

3.2. Prostaglandindosiswirkungskurven an nicht pathologisch veränderter Muskulatur (mit anschließender adrenerger Reizung) 44

Seite

3.3. Prostaglandindosiswirkungskurven bei Morbus-CROHN-Patienten (mit anschließender adrenerger Reizung) 46

4. Diskussion 49

5. Literaturhinweise 55

1. EINLEITUNG

Seit CANON unterscheidet man an der glatten Muskulatur des Magendarmtraktes zwischen phasischer und tonischer Aktivität. Die spontane peristaltische Bewegung, die an der Darmmuskulatur beobachtet wird, erscheint weitgehend unabhängig von der Innervation. Sie unterliegt zum großen Teil bis jetzt unbekannten Gesetzen eigener endogen myogener Regulationen.
Eine kaum zu übersehende Zahl teilweise verwirrender intramuraler, hormoneller und nervaler Mechanismen wird als Mittler der myogenen Automatie angegeben.
EDWARDS (5.18) schreibt dazu:
"Das klassische Konzept der sympathischen und parasympathischen Steuerung ist wahrscheinlich auf die Verhältnisse am Darm nicht anwendbar.
Vermutlich werden die tonischen Bewegungen durch langsame Schwankungen der vegetativen Innervation, die phasischen aber durch endogen myogene Mechanismen verursacht."

Es gilt daher in vitro biochemische und pharmakologische Bedingungen für die phasische Aktivität der glatten Muskulatur des Magendarmtraktes zu finden. Um Speziesunterschiede auszuschalten und auch um Einblick in pathophysiologische Zusammenhänge zu erhalten, werden sämtliche Untersuchungen an menschlichen Geweben vorgenommen.

E.SCHMIDT (5.43,5.44,5.45) macht Versuche mit Taenien des menschlichen Dickdarmes. Er findet dabei heraus, daß Prostaglandine auf die Längsmuskulatur des Darmes kontrahierend wirken.

Prostaglandine sind in der Gynäkologie schon seit langem eingesetzt, um Wehen zu induzieren.

Bereits ihre Entdecker beschreiben die Wirkungen der Prostaglandine:

"Sie kontrahieren die glatte Muskulatur..." (KURZROCK, LIEB,VON EULER und GOLDBLATT - 5.24,5.25,5.19,5.2o).

Nach VANE, BENNET u.a. (5.4,5.49) sollen sie am menschlichen Dickdarm als Modulatoren nervaler Impulse verantwortlich sein.

Eine große Rolle bei ihrem Abbau spielt nach DOMSCHKE und DOMSCHKE (5.16) der Enzymkomplex 15-Hydroxy-Dehydrogenase. Dieses Enzym kann durch verschiedene Stoffe kompetetiv gehemmt werden.

Einer dieser Stoffe ist das Lipid A, dessen Konzentration beim Morbus CROHN erhöht ist, wie NAKANO und Mitarbeiter beschreiben (5.41).

Die medikamentöse Therapie des Morbus CROHN wird seit Jahren unter anderem auch mit Azulfidine^{R} durchgeführt. Die im Kolon ansässigen Bakterien bauen das Medikament zur 5-Aminosalizylsäure ab, dem eigentlichen Wirkstoff. Dieses Endprodukt ist nach DOMSCHKE und DOMSCHKE ein Stoff, der hemmend auf die Prostaglandinbiosynthese wirkt (5.16).

Neben hemmenden Verbindungen gibt es auch solche die fördernd auf die Prostaglandinsynthese wirken.

Siehe Tabelle 1!

Bei der Entdeckung der Prostaglandine vor über 4o Jahren ist den Forschern nur die kontrahierende Wirkung der Prostaglandine auf die glatte Muskulatur nichtvaskulären Ursprungs aufgefallen.

P.D.JOINER (5.29) ist es inzwischen gelungen, den Nachweis zu erbringen,daß Prostaglandine auch an der glatten Gefäßmuskulatur des Menschen eine kontrahierende Wirkung zeigen. Er begründet seine Ergebnisse mit Untersuchungen an menschlichen Pulmonalgefäßen, die sich auf PG-Gaben kontrahieren, während bei den tierischen Gefäßen eine dilatierende Wirkung überwiegt.

Tabelle 1

Stimuli und Hemmstoffe der Prostaglandinbiosynthese

Stimuli:

Substanzen:	Katecholamine, Azetylcholin, Angiotensin, Vasopressin, Bradykinin, Serotonin, Histamin, Thrombin, ATP, ADP
Zustände :	Anaphylaktoide Reaktionen, Ischämie, erniedrigter renaler Perfusionsdruck; nervale, chemische oder mechanische Irritationen der Zellmembran

Hemmstoffe:

Azetylsalizylsäure	(zB. Aspirin, Godamed, Aspisol)
Phenylbutazon	(...Butazolidin, Elmedal)
Oxyphenbutazon	(...Tanderil, Realin)
Flufenaminsäure	(...Arlef)
Mefenaminsäure	(...Parkemed)
Indometacin	(...Amuno)
Naproxen	(...Proxen)
Phenacetin	(in diversen Mischpräparaten)
Paracetamol	(...Ben-u-ron, Panagesic)

In den 3oer Jahren entdeckt VON EULER eine neue Stoffgruppe in der Samenflüssigkeit des Menschen. In der Meinung, den Ort der Synthese vor sich zu haben, tauft er die Substanz Prostaglandin (5.19,5.2o).
Die Prostaglandine besitzen ein Kohlenstoffgerüst aus 2o-C-Atomen, deren Ketten in Form einer Sicherheitsnadel angeordnet sind. In der Mitte fixiert ein 5-gliedriger Kohlenstoffring die Struktur (5.22).
Man unterscheidet mehrere Prostaglandinarten. Die Hauptgruppen benennen sich PG_E, PG_A, PG_F und PG_B. Sie unterscheiden sich durch die Lage der Doppelbindungen im, und die Substituenten am Ring.
Indizes über den Kurzbezeichnungen geben dabei Zahl und Ort dieser Doppelbindungen an. Beispiele sind PG_E2 und PG_F2a.
Prostaglandine sind in den letzten Jahren zu einem Hauptforschungszweig der Medizin geworden. Seit 1972 ist ihnen auch eine eigene Zeitschrift mit dem Titel "Prostaglandins" gewidmet.
Biologisch stellen die PG ubiquitär vorkommende, hochaktive Substanzen dar (5.27,5.28), deren physiologische und pathophysiologische Bedeutung noch weitgehend unklar, aber Gegenstand intensivster Forschungen sind. Das zunehmende Verständnis ihrer Funktionen wird sicher helfen, in Zukunft neue pathophysiologische Zusammenhänge zu erfassen, wodurch die PG Aufnahme in die kom-

mende klinische Therapie finden werden.

Was den Ursprung der Prostaglandine angeht, existieren verschiedene Ansichten:

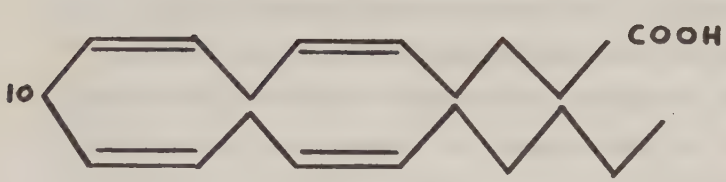
JAFFE (5.27,5.28) sieht die Prostansäure als Ausgangsstoff der Prostaglandine an. VAN DORP und Mitarbeiter bevorzugen als Grundsubstanz die Arachidonsäure (siehe Abbildungen 1 und 2).

Abbildung 1

Die chemische Struktur der Prostansäure

Abbildung 2

Die chemische Struktur der Arachidonsäure



Diese Säure wird durch Phospholipasen aus Membranen herausgelöst. Darin liegt der begrenzende Schritt der Prostaglandinbiosynthese. Verschiedene Stoffe können die Phospholipasen aktivieren und damit die Biosynthese in Gang setzen.

Freie Arachidonsäure wird durch einen mikrosomalen, mittels Aspirin hemmbaren Enzymkomplex, die Prostaglandinendoperoxydsynthetase in zyklische Endoperoxyde (PG_G2 und PG_H2) transformiert (5.16).

Diese labilen Intermediärprodukte sind biologisch hochwirksame Schlüsselsubstanzen und haben möglicherweise eine größere Bedeutung als die klassischen Prostaglandine selbst, zu denen sie teils chemisch, teils enzymatisch umgesetzt werden.
Von den zyklischen Endoperoxyden leitet sich auch das in Thrombozyten, Lunge, Gehirn, bei Entzündungen und in Entzündungszellen nachweisbare Thrombaxin A_2= TX_A2 ab (5.7).
Ein weiterer Abkömmling der Endoperoxyde, das 1976 von VANE gefundene Prostazyklin, wird im Gefäßendothel gebildet und rasch eliminiert (5.49).
Mit Ausnahme von PG_A werden die Prostaglandine durch das inaktivierende Enzym 15-Hydroxy-Dehxdrogenase abgebaut.

Die Colitis granulomatosa (Morbus CROHN) wird das erste Mal 1932 von CROHN, GINZBURG und OPPENHEIMER beschrieben. Der Morbus CROHN zeigt als Hauptlokalisationen das Kolon (Colitis granulomatosa) und das terminale Ileum (Ileitis regionalis bzw. terminalis). Im Prinzip kann die Krankheit aber im gesamten Verdauungstrakt vorkommen (5.42).
Sogar die Haut stellt eine Manifestationsmöglichkeit dar (5.4o,5.47).

Manche Autoren bezeichnen die Erkrankung auch als sklerosierende chronische Enteritis (5.37).

Beim Morbus CROHN zeigen sich Parallelen zu einer anderen entzündlichen Erkrankung des Verdauungskanals, der Colitis ulcerosa. Sie und der Morbus CROHN sind zwei eng miteinander verwandte Krankheitsbilder, die oft unter dem Begriff der unspezifischen Colitis laufen (5.2).

H.A.KÜHN (5.33) schreibt dazu:

"Die Colitis ulcerosa ist ein von Dickdarmentzündungen bekannter Ätiologie abzugrenzendes chronisches Leiden, das mit Geschwürsbildungen und Schrumpfungsvorgängen am Kolon einhergeht und nach jahrelangem Verlauf zum Tode führen kann. Sie tritt bevorzugt im 3.-5. Lebensjahrzehnt auf und wird bei beiden Geschlechtern etwa gleich häufig beobachtet. Die Ursache ist unbekannt.

Bei 5% der Erkrankten ist das Rektum vom Befall ausgenommen, die chronisch erosive Entzündung kann aber wie beim Morbus CROHN im ganzen Intestinum vorkommen. Ist das gesamte Kolon befallen (beispielsweise in Form einer Proktitis, Proktosigmoiditis oder Proktokolitis), finden sich bei 1o-15% der Patienten sekundäre Veränderungen des Ileums, im angloamerikanischen Sprachgebrauch "backwash ileitis" genannt (5.32).

Die Colitis granulomatosa (Morbus CROHN) ist bedingt durch eine chronische, periodische Entzündung, die in ihrer Ausdehnung alle Schichten der Darmwand durchmißt.
Sie ortet sich vorwiegend auf einzelne Darmsegmente. Bei Kolonbefall findet sich in etwa der Hälfte der Fälle eine Beteiligung des Rektums.
Zusammenfassend ist demnach festzustellen:
Beim Morbus CROHN ist die gesamte Darmwand transmural befallen, die Lokalisation aber segmental beschränkt. Bei der Colitis ulcerosa liegt dagegen eine Veränderung einzig der Schleimhaut vor, durch eine erosive Entzündung bedingt. Die örtliche Ausdehnung jedoch ist weitaus großzügiger gestellt.
Während bei der Colitis ulcerosa kaum eine Fistelbildung imponiert, zeigt der Morbus CROHN bei einem Drittel der Patienten die Neigung zur inneren bzw äußeren Fistel. Innere Fisteln können dabei bestehen zwischen einzelnen Darmteilen, Darm und Urogenitalsystem sowie Darm und Magen. Diese Fisteln neigen zu Kanalbildungen und Stenosierungen an den befallenen Organen.

1.1 Das spezielle Krankheitsbild des Morbus CROHN

Nach GLICKMAN und ISSELBACHER (5.23) findet sich eine auffällige geographische Verteilung des Morbus CROHN: Die Mehrheit der Patienten stammt aus angelsächsischen Ländern. Kumulationszonen liegen im Nordwesten Europas und im Nordosten Nordamerikas.
Teilweise ist auch ein Einfluß der Rasse zu erkennen: Die Krankheit taucht selten auf bei Farbigen, am häufigsten aber bei jüdischen Staatsbürgern.
In Westeuropa liegt die Zahl der Erkrankungen an Colitis granulomatosa zwischen o,8-1,5 Fällen pro 1ooooo Einwohnern. Das Hauptmanifestationsalter findet sich um das 2o.-3o. Lebensjahr. 14% der Patienten sind unter 16, 3% unter 1o Jahre alt.
Die Morbidität im Kindesalter scheint aber im Vormarsch begriffen zu sein (5.32).
Trotz zahlreicher Anstrengungen und Befunde ist die Ursache des Morbus CROHN noch immer unbekannt.

So werden im Biopsiematerial von Colitis-granulomatosa--Kranken bakterielle Organismen elektronenoptisch gefunden (5.1). Auch gelingt der Nachweis und die Isolierung ätiologisch wirksamer viraler Partikel oder Viren. Durch die beschriebene Verteilung auf verschiedene Rassen ist ebenso eine familiäre Disposition anzunehmen. Eine ursächliche Rolle spielen auch Infektionen, psychische Leiden, sowie längerfristig gesehen Nahrungsmittelunverträglichkeiten.
Heute wird vor allem eine immunologische Genese der entzündlichen Erkrankungen des Darmes diskutiert (5.13). Dafür sprechen die Häufigkeit immunentzündlicher Begleiterkrankungen, sowie der Nachweis humoraler und zellvermittelnder Antikörper (5.15).
Bei 7o-9o% der Patienten existieren Autoantikörper gegen ein Glykoprotein der Kolonepithelien, bei 2o-5o% gegen Nukleoproteide und bei 2o% gegen DNS. Die Autoantikörper gegen Kolonproteine reagieren auch mit Antigendeterminanten der Colibakterienart o14. Zytotoxische Antikörper gegen T-Lymphozyten, denen eine Schutzfunktion gegen autoaggressive T-Zellen beigemessen wird, findet man bei 15% der CROHN-Patienten.
Abschließend bietet sich noch die Möglichkeit den Morbus CROHN als sekundäre Autoimmunerkrankung zu betrachten.

Zeichen dafür sind die Art der Gewebsreaktionen und die Eigentümlichkeiten der mikroskopischen Gliederung der Granulome in der Darmwand.

Manche Autoren nehmen dabei an, daß die Autoimmunerkrankungen mit überwiegender Reizung des B-Zellen-Systems und entsprechender Bildung humoraler Antikörper für die Pathogenese der nicht granulomatösen Formen, und eine T-Zell-Aktivierung mit histiozytären Reaktionen für die granulomatösen Formen des Morbus CROHN verantwortlich sind. Die primäre Stimulation der Immunsysteme wird auf einen exogenen, von der Darmlichtung aus einwirkenden Faktor zurückgeführt (5.12,5.13).

In 57% der Fälle kann man auch einen im zirkulierenden Blut vorkommenden Antigen-Antikörper-Komplex nachweisen (5.15).

Die feingeweblichen Veränderungen bei der Colitis granulomatosa sind in der frühen Krankheitsphase durch ein starkes Ödem gekennzeichnet, das alle Wandschichten umfaßt. Es finden sich Flüssigkeitseinlagerungen auch der Muscularis propria, die eine Auseinandergrängung der Muskelfasern nach sich ziehen. Auf das Ödem folgt eine lymphoplasmazelluläre Infiltration mit Gewebseosinophilie aller Wandschichten, wodurch eine kräftige Verdickung der Schleimhaut resultiert.

Außerdem entwickelt sich eine massive, zum Teil tumorartige Hyperplasie des ortsständigen lymphatischen Gewebes. Das mikroskopische Bild des Morbus CROHN gleicht in dieser Phase dem eines Lymphoms und kann die histologische Differentialdiagnose zwischen den beiden Krankheitsbildern bisweilen fast unmöglich machen.
Als Folge der starken Verdickung der Darmwand und der tumorartigen Hyperplasie droht bereits in diesem frühen Stadium ein Ileus, der dann das chirurgische Eingreifen erfordert.
Durch die chronische Entzündung entwickelt sich zunehmend Narbengewebe, wodurch das Lumen hochgradig stenosiert wird. Eine häufige Komplikation sind Fistelbildungen, die darauf zurückzuführen sind, daß Schleimhautulcera durch die alle Wandschichten durchsetzende Entzündung eine Verbindung zu Nachbarorganen, zur Bauchhöhle oder sogar zur Haut erlangen (5.4o,5.47).
Bei Dickdarmbefall kann es auch zur Ausbildung von Analfisteln kommen.
Die Erkrankung ist typisch für den jungen Erwachsenen.
Als Symptome stehen im Vordergrund:
Müdigkeit, auffallender psychischer Charakter, verschiedentlich Gewichtsverlust, Unbehagen oder Schmerzen im rechten unteren Abdomen, sowie Durchfälle, die von Blut- und Schleimabgang begleitet sind und die 2o-3o mal pro Tag auftreten können.

Daneben bestehen manchmal:
Leichtes bis mittelmäßiges Fieber, Anorexie, Nausea und Erbrechen; der Schmerz kann dauernd oder periodisch, kolik- oder krampfartig auftreten.
Eine endgültige Diagnose kann nur nach Laparatomie gestellt werden:
Der Operateur sieht rotes, ödematöses Darmgewebe, Fett und Lymphknoten.
Als Komplikation der inneren Darmfisteln finden sich im Präfinalstadium Stenosen des Darmes, weitergreifende Fistelbildungen mit Blase und Scheide, selten auch mit der Haut (5.4o,5.47).
Bei den extrakolischen Manifestationen steht die Amyloidosis im Vordergrund (als generalisiertes Krankheitsbild); sie geht einher mit einer Hepatosplenomegalie oder einer signifikanten Proteinurie und muß daher bei diesen Symptomen in Erwägung gezogen werden.
Eine weitere Form der extrakolischen bzw. extraintestinalen Manifestationen stellt die Cholelithiasis dar, die man in 3o% der Fälle vorfindet. Ein erhöhter Anfall von Oxalaten kann im Urogenitaltrakt zur Bildung und Ablagerung von Oxalatsteinen führen.

Differentialdiagnostisch soll der Morbus CROHN herangezogen werden bei folgenden Erscheinungen:

- Malabsorptionssyndrom
- Intermittierende Durchfälle (2o-3o/die)
- Fieber unklarer Genese
- Amyloidosis
- Polyarthritis

Die Laborwerte der Colitis granulomatosa sind mehr unspezifisch und zeigen gewöhnlich eine geringe Leukozytose mit einer erhöhten BSG. Oft erscheinen die Patienten anämisch wegen der Blutverluste, die die Erkrankung mit sich bringt. Die Anämien sind begleitet von erniegrigten Werten der Folsäure und des Vitamins B_{12}.

Beim Morbus CROHN kann sich im Rahmen der Amyloidosis eine Fettleber entwickeln, mit entsprechenden Laborwerten.

Eine weitere Möglichkeit die CROHNsche Erkrankung zu erkennen bietet die Röntgendiagnostik.

Nach WENZ, SCHOLZ, PREIKSCHAT (5.52) hat sich dafür die Methode nach SELLNICK als besonders günstig erwiesen.

Tabelle 2

Röntgendiagnostik nach SELLNICK (5.52)

1. Abdomenübersicht
2. Magendarmpassage
3. Dünndarmkontrasteinlauf
4. Dickdarmkontrasteinlauf
5. Fistelfüllung
6. Angiographie

Die genannten Autoren sind der Meinung, daß eine Fehldeutung der Erkrankung seitens der Radiologie fast immer an einer unvollständigen Untersuchung durch den Röntgenarzt liegt. Die Magendarmpassage mit Nachdurchleuchtung in größeren zeitlichen Abständen deckt den pathologischen Befund nicht auf, suggeriert dem Kliniker aber, daß auch der Dünndarm untersucht worden sei.
Am Dünndarm ergeben sich als Differentialdiagnose der zu findenden multiplen Knötchen

1. Morbus CROHN
2. Nahrungsreste
3. Normale Lymphfollikel
4. Polyposis
5. Lymphangiektasie
6. Lymphosarkom
7. Mukoviszidose
8. Morbus WALDENSTRÖM
9. Morbus WHIPPLE

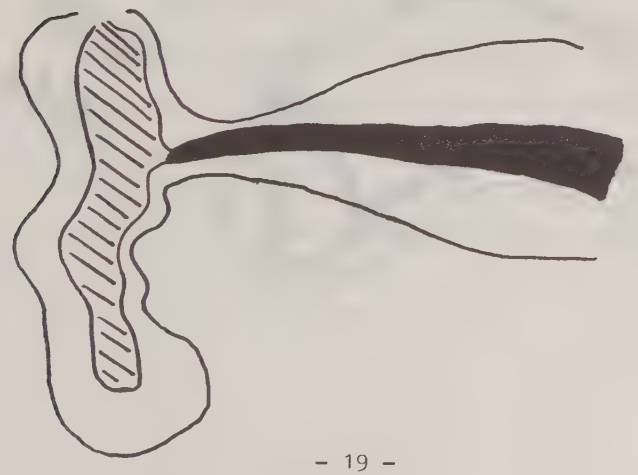
Die morphologisch orientierte radiologische Technik der Dünndarmdiagnostik erfordert die gezielte Untersuchung nach der Methode von SELLNICK, die natürlich nicht bei jeder Kontrolluntersuchung, aber obligatorisch bei jedem frischen Verdacht auf Morbus CROHN vorgenommen werden muß.
Das Darandenken stellt bereits die halbe Diagnose dar, zumal weite Teile des Dünndarms dem Endoskop nicht zugänglich sind und damit keine rasche bioptische Sicherung der Diagnose erfolgen kann.
Die Entzündung der Submukosa zeigt im Röntgenbild eine Vielfalt von geradezu pathognomonischen Zeichen, unter anderem auch das bekannte Pflastersteinrelief (Abbildung 3).

Abbildung 3

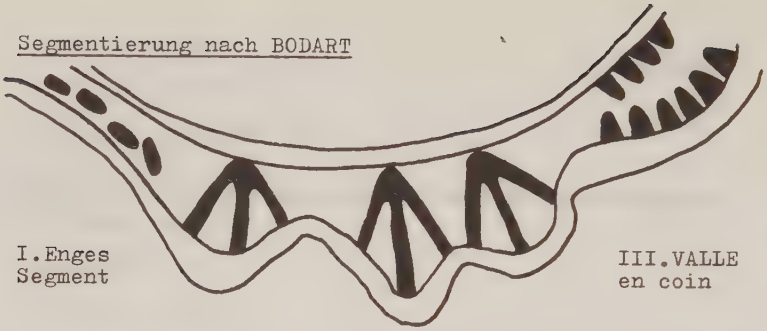
Röntgendiagnostik des Morbus CROHN (nach G.A. MARTINI)
5. 37

Pflastersteinrelief

String sign

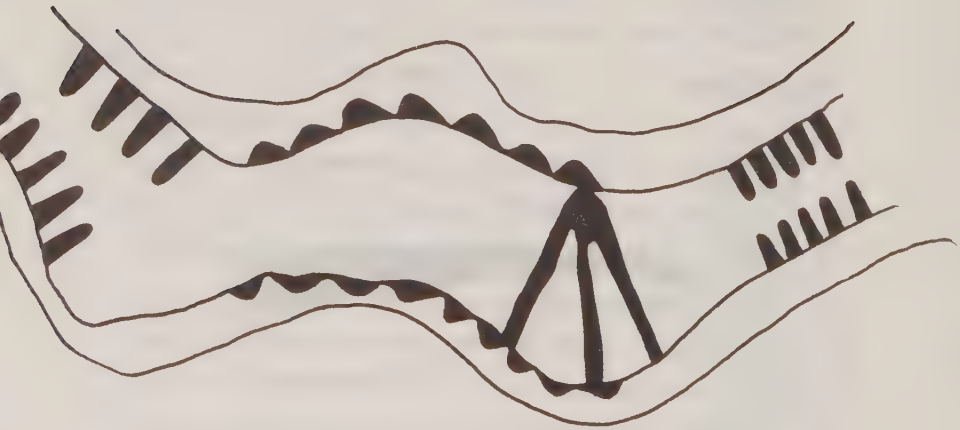


Segmentierung nach BODART



II.Intermediärsegment

Skip lesions mit Pseudodivertikeln



dern auch zu einer eindeutigen Entwicklung ihrer operativen Behandlung geführt.

H.GEISBE (5.37) schreibt dazu:

"Die Therapie des Morbus CROHN ist primär immer internistisch, mangels ätiologischer Kenntnisse nur symptomatisch und medikamentös entsprechend der Kolitistherapie.

Beim Morbus CROHN spielen allerdings alimentäre Einflüsse auf den Ablauf der Erkrankung eine wesentlich größere Rolle, so daß diätetische Maßnahmen unentbehrlich sind (schlackenarme und fettarme, kalorien- und eiweißreiche Kost).

Etwa 8o-9o% aller an M. CROHN Erkrankten müssen wegen der Komplikationen dieser chronischen Erkrankung schließlich doch operiert werden. Im allgemeinen hat es sich aber als richtig erwiesen, die Erkrankung zunächst unter internistischer Kontrolle ausbrennen zu lassen. Die Rezidivgefahr ist trotz ausgedehnter Resektionen sehr hoch (über 5o%), so daß man heute von primär weit im makroskopisch Gesunden angesetzten Resektionsgrenzen abgekommen ist und im Hinblick auf die überwiegend notwendige Nachresektion so organerhaltend als möglich vorgeht. Ein Sicherheitsabstand von 1o cm wird heute als ausreichend angesehen.

Die Art des operativen Vorgehens hängt von der Ausdehnung und Lokalisation der CROHN'schen Erkrankung ab. Ein Totalbefall des Kolons erfordert eine Proktokolektomie mit endständiger Ileostomie.
Die Rezidivneigung am Endileum läßt dringend von der primären Anlage einer kontinenten Ileostomie abraten!

Auch bei der Colitis ulcerosa ist primär eine konservative internistische Behandlung angezeigt, soweit kein akut fulminanter Verlauf mit aufkommender Lebensgefahr oder sonstige chirurgische Komplikationen vorliegen. Eine kausale medikamentöse Behandlung ist bisher nicht bekannt. Die Therapie besteht in symptomatisch optimaler Bilanzierung des Flüssigkeits- und Elektrolythaushalts, konsequenter diätetischer Führung des Patienten, sowie der Anwendung von Glukokortikoiden und Azulfidine^{R}. Zur Beherrschung der im Verlauf akuter Schübe immer vorhandenen Superinfektion werden vorübergehend Antibiotika eingesetzt. Die Patienten müssen in regelmäßiger ärztlicher Überwachung bleiben, einmal wegen der Nebenwirkungen der Medikamente, zum andern wegen der Gefahr eines postkolitischen Reizkarzinoms.

Daß nur 2-5% aller Kolitiskranken tatsächlich am Karzinom sterben liegt an der hohen Sterblichkeit der Grunderkrankung, vor einer malignen Entartung. Insge- 8o% aller Colitis-ulcerosa-Fälle sind konservativ durch konsequente Behandlung so weit zu bessern, daß primär keine Operationsindikation gegeben ist. Aber nur etwa 4% aller Kranken bleiben 15 und mehr Jahre rezidivfrei, so daß man nicht von einer medikamentös induzierbaren Heilung sprechen kann.

Die chirurgische Behandlung des Leidens besteht in der Entfernung des Kolons und des Rektums, da der Dickdarm befallen ist. In seltenen Fällen kann man sich auf die vorläufige Entfernung der erkrankten Segmente beschränken. Die Kolektomie ist sicher indiziert, wenn die betroffenen Kolonabschnitte zu einem funktionslosen starren Rohr ohne Peristaltik und Haustrierung umgewandelt sind, der Kontrasteinlauf schnell und ungehindert passiert, eine Gewichtsabnahme unter 5o kg vorliegt und der starrwandige Dickdarm den Dünndarmchylus mit häufig schleimig-eitrigen und blutigen Beimengungen bis zum After passieren läßt.

Beim Gesamtbefall des Dickdarmes kommt ausschließlich die totale Proktokolektomie in Frage. Sie wird entwe- ein- oder mehrzeitig unter Anlage eines bleibenden Ileostomas durchgeführt. Die beste Methode dafür ist die Ausleitung nach TURNBULL. Sie umfaßt die Anlage

zweier doppelläufiger Querkolonafter, sowie einer Ileostomie.

Die Gesamtentfernung des Dickdarms führt bei der Colitis ulcerosa zur Heilung des Leidens, beim Morbus CROHN ist dies nicht der Fall.

Die Möglichkeit kontinenzerhaltender Eingriffe ist auf sehr wenige Einzelfälle beschränkt, wobei neben der "Durchzugsoperation" nach Mukosektomie des Rektums ausnahmsweise auch Ileorektostomien in Frage kommen können. Einzelbeobachtungen sprechen dafür, daß die primäre Ileorektostomie nur vorübergehend zu einer Ausheilung der Schleimhautentzündung führt. Bei der schlimmsten Komplikation der Colitis ulcerosa, dem toxischen Megakolon, ist die operative Therapie angebracht. Je nach Befall des Dickdarmes ist die Ileorektostomie oder die TURNBULLsche Ausleitung angezeigt. Die obligat ausstehende Proktokolektomie wird später vorgenommen. Hemikolektomie und Segmentresektionen sind äußerst problematisch: Die Rezidivgefahr in den meist nur scheinbar gesunden Kolonabschnitten ist so groß, daß ihre Erhaltung auf Dauer kaum möglich ist.

An weiteren differentialdiagnostischen Schleimhautdestruktionen im Verdauungstrakt sind zu nennen:

1. Morbus CROHN
2. Aktinomykose
3. Amyloidose
4. Karzinoid
5. Karzinom/Sarkom
6. Metastasierung
7. Parasitenbefall
8. Kaliumenteritis
9. Strahlenenteritis
1o. Sklerodermie
11. Tuberkulose
12. Typhus
13. Gefäßverschluß

In der Operationstechnik des Morbus CROHN hat sich gegenüber der früher häufig angewandten Umgehungsoperation (Ileostomie) die primäre Resektion der befallenen Dünn- und Dickdarmabschnitte als Methode der Wahl durchgesetzt, wobei ein Sicherheitsabstand von 1o cm eingehalten werden soll.
Welche Einflüsse resorbierbares Nahtmaterial, sowie die Nahttechnik spielen, ob man eine End-zu-End-Vereinigung, eine ein- oder zweireihige Vernähung anstreben soll, bleibt einstweilen noch der individuellen Entscheidung überlassen. Das gilt auch für die mehr oder weniger ausgedehnten Resektionsverfahren. Ob sich die Mitnahme des infiltrierten Mesenteriums positiv auf die Rezidivverhütung auswirkt, ist zur Zeit noch Gegenstand der Diskussion!

Auch die Entscheidung, ein entstandenes Rezidiv auf operativem Wege zu beseitigen, muß überdacht werden; nicht zuletzt wegen der Tatsache, daß die Rezidivneigung der Erkrankung mit zunehmendem Alter absinkt und eine maligne Entartung nicht oder zumindest kaum zu befürchten ist.

Neben CROHN-spezifischen Komplikationen, die zur Reintervention zwingen, gibt es ebenso wie nach anderen Laparatomien unspezifische Komplikationen.

Mit anderen Worten:

Postoperative Komplikationen wie Nahtfisteln, Nahtinsuffizienzen, Peritonitis und Ileus sind im Falle des Morbus CROHN nicht häufiger anzutreffen, als bei vergleichbaren anderen abdominalen Eingriffen. Dagegen fallen vermehrt Komplikationen auf, wenn ineffiziente Voreingriffe statt gefunden haben, wie alleinige Fistelexzision, solitäre Adhäsiolyse oder Umgehungsanastomosierung ohne Eliminierung des eigentlichen Krankheitsherdes.

Eine chirurgische Heilung kann nur von einer Frühresektion erwartet werden.

2. METHODIK

2.1. Versuchsaufbau

Die Untersuchungen werden an frischer menschlicher Darmmuskulatur (Zirkulärmuskelstreifen) vorgenommen. Das Versuchsmaterial gliedert sich in zwei Gruppen:

1. Pathologisch unverändertes Gewebe:
   Resektat von Sigma- und Rektumkarzinomen 15 cm oberhalb des Tumorrandes entnommen.

2. Pathologisches Gewebe:
   Resektat von Morbus-CROHN-Patienten.

Sofort nach der Entnahme erfolgt die weitere Präparation der Gewebe in 37°C warmer, mit Carbogengas (95% O_2, 5% CO_2) durchperlter Lösung bei konstantem pH-Wert von 7,3.

Nach Entfernung von anhaftenden Fett, Bindegewebe und Schleimhaut werden die Präparate in 3 mm breite und 3 cm lange Muskelstreifen geschnitten. Unmittelbar nach ihrer Präparation erfolgt die Aufspannung der Zirkulärmuskelstreifen zwischen zwei Haken, die in eine über eine Kreiselpumpe zirkulierende Tyrodelösung mit einem Badvolumen von 1oo ml eintauchen.

Tabelle 3

Molare und osmolare Zusammensetzung der Tyrodelösung

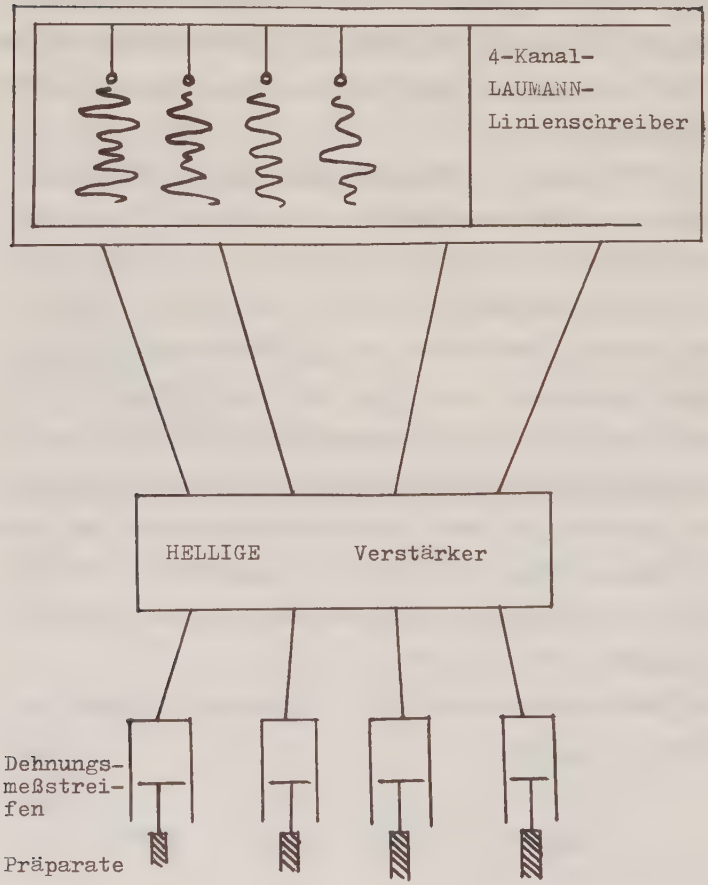
NaCl	132,2 mMol/l	264,4 mosmol
KCl	4,8	9,6
$CaCl_2$	2,5	7,5
$MgCl_2$	o,49	1,5
$NaHCO_3$	11,9	23,8
NaH_2PO_4	o,36	o,72
Glucose	5,o5	5,o5
		314,57 mosmol

Die isometrisch entwickelten Spannungsänderungen nimmt ein Dehnungsmeßstreifen auf. Ein 4-Kanal-LAUMANN-Linienschreiber registriert die Signale in Form einer Kurve, nachdem ein HELLIGE Amplifier die Eingangsverstärkung bewirkt hat. Diese Einrichtung erlaubt die gleichzeitige Untersuchung von 4 Präparaten (Abbildung 4).
Die Konzentrationen von Natrium, Kalium und Kalzium in der Badflüssigkeit bestimmte ein Flammenphotometer, den PH-Wert der Lösung kontrollierte fortlaufend eine Glaselektrode.
Zur Erstellung von Ruhedehnungskurven und Arbeitsdiagrammen erfolgt ausgehend von der Länge L_o (bei einer Vorspannung kleiner als 1o dyn/mm^2) eine Steigerung der Präparatdehnung von jeweils 3 mm. Die eingestellte Präparatlänge kann direkt von der Versuchsanlage mit einer Genauigkeit von o,1 mm abgelesen werden.
Sämtliche auftretenden Spannungsänderungen bzw. Kontraktionen beziehen sich auf den Präparatquerschnitt, der sich aus der jeweiligen Präparatlänge und dem Feuchtgewicht des Muskelstreifens errechnen läßt. Dieser Bezug ermöglicht einen Vergleich der einzelnen Versuchsergebnisse untereinander.
Die Ruhedehnungskurven aller Präparate gehorchen der Formel:

$$T = a \cdot e^{b \cdot L/L_o} + c \quad , \qquad \text{wobei}$$

Abbildung 4

Registriereinrichtung des Versuchsaufbaues



T = Spannung bezogen auf den aktuellen Querschnitt (Dimension dyn/mm^2)

L = Aktuelle Muskellänge in mm

L_o = Muskellänge in mm zu Versuchsbeginn bei niedrigster Ruhespannung (kleiner 1o dyn/mm^2)

Die Berechnung folgt der Methode der kleinsten Fehlerquadrate, wobei der Korrelationskoeffizient in jedem Fall größer o,9 ist. Sämtliche anderen Werte unterliegen der Beziehung $\bar{x} \pm s\bar{x}$.
Anhand einer computerassistierten Analyse werden nach der LA PLACEschen Beziehung die für Ruhe, Peristaltik und Ileus möglichen Darmwandspannungen berechnet.
Zur Bestimmung der Regulationsmechanismen, sowie der pharmakologischen Beeinflußbarkeit der Darmmotilität werden nach Erhalt der Arbeitsmaxima in weiteren Versuchen die Gewebspräparate durch Variation der Muskellänge auf diese Werte eingestellt, da sich in diesem Bereich die ausgeprägtesten Motilitätsänderungen finden.

2.2. Versuchsdurchführung

2.2.1. Inkubationssystem

Verwendung findet ein zylinderförmiger, doppelwandiger Plexiglasbehälter mit einem Volumen von 45 ml. Der Zufluß der Badflüssigkeit erfolgt von unten her über ein Leitungssystem mit eingeschalteter Kreiselpumpe. Durch einen Überlauf kann die Tyrodelösung in ein Vorratsgefäß abfließen, das 3o ml faßt.
Damit ist sowohl eine Konstanz des Badvolumens, als auch eine ständige Perfusion der Präparate gewährleistet. Zwischen den beiden Wänden des Inkubationsgefäßes befindet sich eine Wasserschicht, deren Temperatur von einem Thermostaten auf gleichbleibend 37°C gehalten wird. In Verbindung mit einem Wärmeaustauscher garantiert diese Einrichtung auch für die Badflüssigkeit die selbe konstante Temperatur. Als Badflüssigkeiten dienen Tyrodelösungen. Zur Erleichterung der Konzentrationsbestimmungen der Effektoren beträgt das jeweilige Badvolumen 1oo ml.

2.2.2. Präparataktivierung

Die Aktivierung der Muskelstreifen erfolgt auf 3 Wegen:

1. Kaliumtyrode
2. Adrenalin
3. Prostaglandin E_2 (PGE_2)

Voruntersuchungen haben ergeben, daß die Empfindlichkeit der Präparate selbst in halbtägigen Versuchen praktisch unverändert bleibt, wenn die Versuchsanlage zwischenzeitlich ausreichend gespült wird. Zu diesem Zweck ist nach Inkubation der drei Aktivatoren die Badflüssigkeit dreimal gegen Normaltyrodelösung ausgetauscht worden.

1. Kaliumtyrodelösung

Sie dient als Testreiz, auf den alle Motilitätsände-

rungen Bezug nehmen. Zur Herstellung der K^+-Tyrode (135 mval) muß Natrium äquimolar gegen Kalium ausgetauscht werden.
Die Einbringung der K^+-Tyrode in das Inkubationssystem führt zu einer Kontraktion des Muskelstreifens. Nach Überschreiten des Maximums erfolgt die Auswaschung mit Normaltyrodelösung.

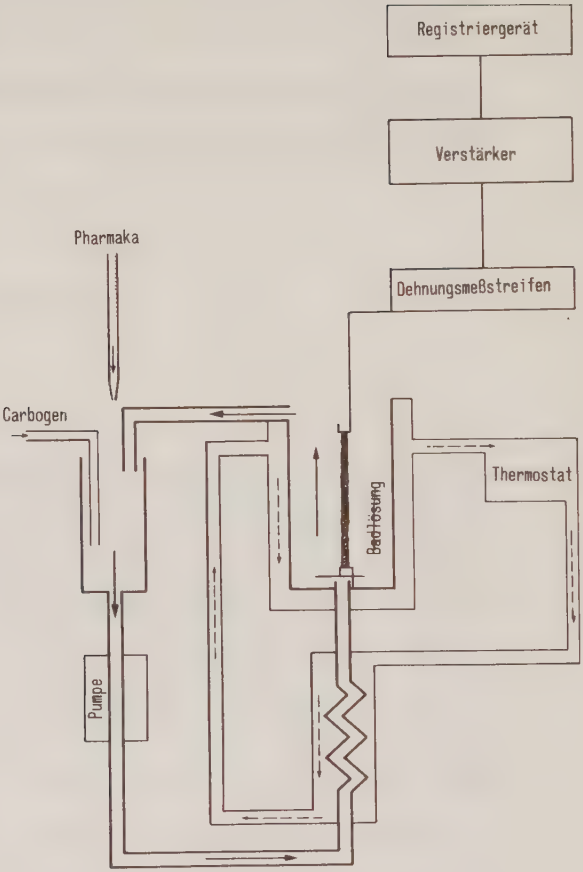
2.2.3. Versuchsanordnung

Das Inkubationssystem ist direkt in den Versuchsaufbau eingeschaltet. In das mit dem Vorratsgefäß verbundene Inkubationsgefäß tauchen zwei Häkchen ein, die der Befestigung der Muskelstreifen dienen. Ein an einem Stativ befestigtes mechanisches Getriebe erlaubt die stufenlose Einstellung des Häkchenabstandes. Während eine der Branchen des Getriebes die Fixation des Präparates zur Aufgabe hat, trägt die andere einen Kraftaufnehmer, an dessen Ende der zweite Haken sitzt. Der Kraftaufnehmer hängt am oberen Pol des Stativs. Er gibt seinen Impuls weiter an einen Verstärker (HELLIGE),

dem seinerseits ein LAUMANN-Schreiber nachgeschaltet ist. Der Schreiber registriert die Impulse des Kraftaufnehmers als fortlaufend gezeichnete Kurve. Ein zwischengeschaltetes Meßgerät (Digitalvoltmeter mit einem Meßbereich $\pm$ 1999 mV) besorgt die direkte Anzeige der vom Präparat entwickelten Spannung. Um die Tyrodelösung bei einem pH von 7,5 zu stabilisieren, durchperlt Carbogengas die Badflüssigkeit .
Das Gas hat die Zusammensetzung 95% O_2 , 5% CO_2.

Abbildung 5

Versuchsaufbau



2.2.4. Versuchsdurchführung

Es gibt drei Arten der Versuchsdurchführung mit insgesamt dreißig Präparaten.

1. Kontraktionen durch K^+- Aktivierung bei stufenweiser Steigerung der Vordehnung zur Ermittlung des Arbeitsmaximums (= Ruhedehnungskurven + Kurven der maximalen Kontraktionskraft)

2. PGE_2- Dosiswirkungskurven mit anschließender adrenerger Reizung an pathologisch nicht veränderten Präparaten

3. PGE_2- Dosiswirkungskurven mit anschließender adrenerger Reizung unter den pathologischen Bedingungen einer Colitis granulomatosa (Morbus CROHN)

Am Versuchsbeginn steht die Eichung der Anlage. Dazu wird der Kraftaufnehmer mit einem Eichgewicht von 17420 dyn/mm^2 belastet. Die Eichung selbst erstreckt sich auf mehrere Meßbereiche des LAUMANN-Schreibers und wird nach Versuchsende wiederholt, um eventuell auftretende Abweichungen der Ausschläge zu erkennen. Bei unterschiedlichen Eichwerten wird der Mittelwert zur Berechnung herangezogen.

Zu den einzelnen Versuchen

1. Kontraktionen mit zunehmender Vordehnung zur Ermittlung des Arbeitsmaximums

Der Versuch beginnt mit der Bestimmung der Längenbezugsgröße = Ruhelänge des isolierten Muskelpräparates = definiert als diejenige Länge, bei der der Darmstreifen fast keine Spannung entwickelt. Diese Größe heißt L_o und entspricht der Länge mit dem minimalsten Kontraktionsvermögen des Zirkulärmuskelstreifens. Die Dehnung der

Präparate erfolgt um jeweils 3 mm pro Versuchsschritt, ausgehend von L_o.

Die Bestimmung des Präparatquerschnittes, der nach jedem Versuch berechnet wird, gründet sich auf folgende Überlegung:

$$\text{Dichte} = \frac{\text{Masse}}{\text{Querschnitt} \cdot \text{Länge}}$$

und damit

$$\text{Querschnitt} = \frac{\text{Masse}}{\text{Länge} \cdot \text{Dichte}}$$

Wenn man für menschliches Gewebe den Dichtewert 1 einsetzt, vereinfacht sich die Formel auf:

$$\text{Querschnitt} = \text{Masse} \cdot \text{Länge}$$

Somit ist der Querschnitt, eine unbekannte Größe, errechnet aus meßbaren Werten. Mit zunehmender Länge muß daher der Querschnitt zwangsläufig kleiner werden. Die Dehnun-

gen der Muskelstreifen werden bis zur Gefügedilatation durchgeführt.

2.+3. PGE_2- Dosiswirkungskurven mit anschließender adrenerger Reizung

Die Zugabe der Effektoren gestaltet sich in kumulativen Dosen: Beginnend mit $1 \cdot 10^{-10}$ g/ml bis $1 \cdot 10^{-6}$ g/ml.

3. ERGEBNISSE

3.1. Kontraktionen durch K^+- Aktivierung bei stufenweiser Steigerung der Vordehnung zur Ermittlung des Arbeitsmaximums (= Ruhedehnungskurven + Kurven der maximalen Kontraktionskraft)

Nach E.SCHMIDT (5.43) hängt die mechanische Belastung der Darmwand von 3 Faktoren ab:

1. Von den mechanischen Wandeigenschaften des Darmrohres
2. Von der Kontraktionskraft der Eingeweidemuskulatur
3. Und vom Inhaltsdruck des Darmes

Die Untersuchungen zeigen, daß das Kontraktionsvermögen isolierter Zirkulärmuskelstreifen sehr gering ist. Im Anfangsteil der Ruhedehnungskurve verzeichnet das

Registriersystem kaum einen Anstieg der Ruhespannung. Im mittleren Drittel der Kurve kommt es dann zu einer mäßigen, kaum merklichen Zunahme der Ruhespannung bis zu einer Dehnung von etwa 12o%. In diesem Bereich erreicht das Kontraktionsvermögen der Zirkulärmuskulatur sein Maximum. Bei Dehnung über 12o% wird die Ruhedehnungskurve plötzlich steiler (Abbildung 6). Darin ist ein Schutzmechanismus zu sehen, der den Darm vor Überdehnung bewahrt.

Die Kontraktionsamplitude nimmt dann kontinuierlich ab, ist jedoch bis 3oo% noch erstaunlich kräftig. Darüber kommt es dann zu Gefügedilatationen und Zerreissungen.

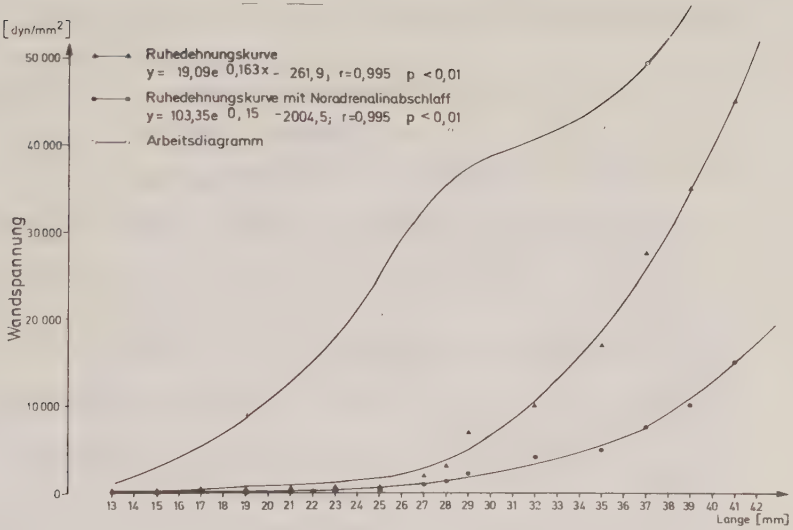
Nach E.SCHMIDT (5.43) läßt sich die Zunahme der Kontraktionskraft ähnlich wie bei der Skelettmuskulatur durch eine dehnungsbedingte Vermehrung der Interaktionsorte der kontraktilen Proteine erklären.

Am Arbeitsoptimum zeigt sich, daß die Zirkulärmuskulatur mit 4o - 6oooo dyn/mm^2 eine sehr hohe Kontraktionsfähigkeit aufweist, die bis zu einer Vordehnung von 3oo% nicht wesentlich abnimmt. Bei Vordehnungen über 25o-3oo% (das entspricht Gesamtspannungen über 1ooooo dyn pro mm^2) treten die schon vorher besprochenen Gefügedilatationen auf:

Deshalb kann für die Zirkulärmuskulatur nicht der Punkt der absoluten Muskelkraft bestimmt werden.

Abbildung 6

Ruhedehnungskurven + Kurven der maximalen Kontraktionskraft



3.2. PGE_2- Dosiswirkungskurven mit anschließender adrenerger Reizung an pathologisch nicht veränderten Präparaten

Auf Prostaglandinkonzentrationen die unter $1 \cdot 10^{-10}$ g/ml liegen, reagieren die Zirkulärmuskelstreifen kaum meßbar. Ab der oben genannten Konzentration kommt es dann zu einer Spontanaktivität der Präparate. Diese beträgt immerhin 20 - 30% des Wertes bei maximaler Prostaglandinwirkung. Die jeweiligen Dosissteigerungen führen auch zur Erhöhung der Grundspannung, bis bei einer maximalen Wirkdosis von $1 \cdot 10^{-6}$ g/ml ein Wert erreicht wird, der 48 ± 6% einer Kontraktion in kaliumreicher Lösung entspricht (135 mval).
Die durch Prostaglandine ausgelöste Spontanperistaltik läßt sich durch Adrenalingaben vollkommen auslöschen. Äquivalente Mengen Adrenalin (z.B. $1 \cdot 10^{-10}$ g/ml) zeigen dabei den Prostaglandindosen entgegengesetzte Wirkungen. Unter Adrenalin kommt es zu einer allmählichen

Abnahme sowohl der Spontanperistaltik, als auch der durch Prostaglandine induzierten Kontraktionen. Wäscht man das Adrenalin wieder aus, so ist nach erneuter Prostaglandinzufuhr ein Aufleben der Spontanperistaltik festzustellen. Die Zugabe des Adrenalins zeigt in der Spannungsabnahme keinen zu der Prostaglandingabe reziprok korrelierten Verlauf.

Dieses "Spiel", bei dem Adrenalin und Prostaglandine im Wechsel der Badflüssigkeit zugegeben werden, kann beliebig lange fortgesetzt werden, ohne daß die Zirkulärmuskulatur Zeichen der Ermüdung zeigen.

3.3. PGE_2- Dosiswirkungskurven mit anschließender adrenerger Reizung unter den pathologischen Bedingungen einer Colitis granulomatosa (Morbus CROHN)

Untersuchungen an der Darmmuskulatur bei Morbus- CROHN - Patienten zeigen bemerkenswerte Abweichungen gegenüber nicht pathologisch veränderten Darmmuskelstreifen.

1. Die maximal wirksame Prostaglandinkonzentration ($1 \cdot 10^{-6}$ g/ml) ist deutlich zu niedrigeren Werten verschoben.

2. Bereits geringe Konzentrationen PGE_2 führen zu heftigen peristaltischen Wellen.

3. Die erschlaffende Wirkung des Adrenalins auf die Darmmuskulatur zeigt sich nicht. Sie verkehrt sich sogar ins Gegenteil.

Abbildung 7

Prostaglandindosiswirkungskurven an der menschlichen Zirkulärmuskulatur ($n = 30$)

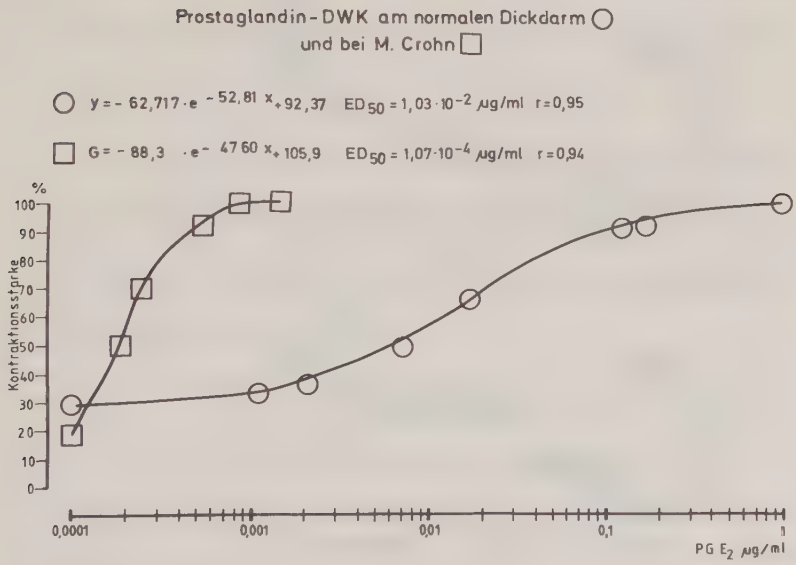
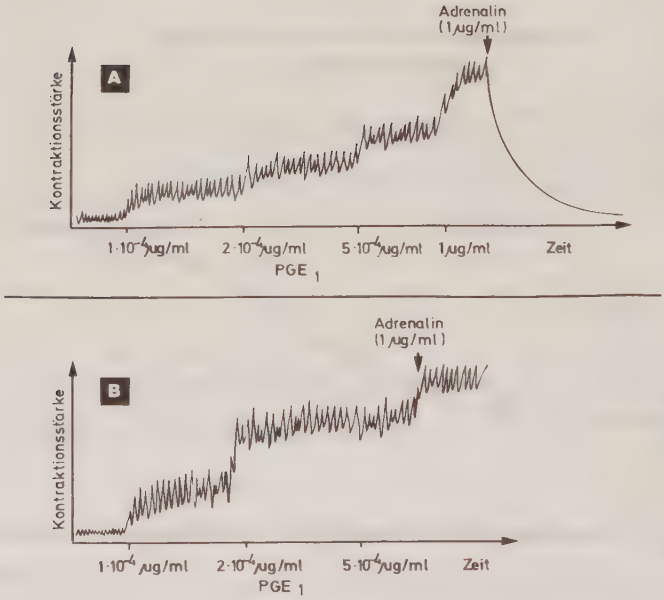


Abbildung 8

Adrenalindosiswirkungskurven an der menschlichen Zirkulärmuskulatur



4. DISKUSSION

Die Zunahme der Kontraktionskraft läßt sich ähnlich wie bei der Skelettmuskulatur durch eine dehnungsbedingte Vermehrung der Interaktionsorte der kontraktilen Elemente erklären (5.43). Das Kontraktionsvermögen aus dem Gewebsverband ausgelöster menschlicher Zirkulärmuskelstreifen ohne entsprechende Vordehnung ist äußerst gering. Es steigt an bis zu einer Vordehnung von 12o% und erreicht an diesem Punkt sein Maximum.
Am Arbeitsoptimum weist die menschliche Zirkulärmuskulatur des Dickdarmes mit 4o - 6oooo dyn/mm^2 eine ausgesprochen hohe Kontraktionsfähigkeit auf. Erstaunlicherweise nimmt diese Kontraktionsfähigkeit auch bei Dehnungen um 3oo% nicht merklich ab.
Eine weitere Steigerung der Vordehnung ist nicht sinnvoll, da es bereits im Bereich von 25o - 3oo% zu Gefügedilatationen und Gewebszerreißungen kommen kann.
Bemerkenswert ist, daß der Pathologe GOERTTLER 1932 eine Arbeit verfaßt hat, in der er allein aufgrund der Struktur des bindegewebigen Darmgerüstes die physiologische Dehnbarkeit des Dickdarmes bis zur Zerreißung mit 3oo% angibt.

Bei beginnender Längenänderung nimmt die Vorspannung nur sehr geringfügig zu. Der Grund dafür ist in den plastischen und viskösen Elementen der Dickdarmwand zu sehen, die immer wieder eine Erschlaffung zulassen.

Prostaglandine werden in der Darmwand des Menschen synthetisiert (5.51) und unter anderem durch vagale Reizung sowie verstärkte Dehnung lokal freigesetzt (5.49, 5.51).
Peroral und intravenös verabreichte Prostaglandine erzeugen beim Menschen Durchfälle (5.39). Prostaglandinproduzierende Tumoren, die zu einer Erhöhung der Prostaglandinspiegel im Blut führen, die beispielsweise in Schild- und Nebenschilddrüse vorkommen (5.3o), sind klinisch durch Diarrhoen gekennzeichnet. Die Muskulatur des Verdauungstraktes vieler Spezies reagiert bereits auf sehr geringe Prostaglandinkonzentrationen mit einer Kontraktion (5.27,5.38,5.39,5.44).
Prostaglandine der Gruppe E können starke phasische Kontraktionen an der Zirkulärmuskulatur des menschlichen Dickdarmes hervorrufen. Diese nehmen jedoch nicht wie bei Acetylcholin einen tonischen Verlauf, sondern zeigen eine peristaltikartige Motilitätsänderung (5.43, 5.44).

Die Literatur gibt verschiedene Substanzen an, die eine peristaltikähnliche Bewegung hervorrufen sollen, so das Enterokinin, auch als Substanz P bezeichnet und der von VOGT isolierte Darmstoff (5.5o). Ein körpereigener Regulationsmechanismus ist jedoch nicht bekannt. Die in der Darmwand synthetisierten Prostaglandine, darunter auch das PGE_2 scheinen dagegen einen lokalen Angriffspunkt zu besitzen.

Sie werden vermehrt ausgeschieden nach vagaler Reizung und bei Deformation der Zellen, wie etwa bei stärkerer Füllung und Dehnung des Darmes (5.43,5.44).

Infundiert oder oral verabreicht erzeugen die Prostaglandine der Gruppe E eine Hyperperistaltik, die von starken Durchfällen begleitet ist (5.38,5.39). Den selben Effekt beobachtet man bei verschiedenen prostaglandinproduzierenden Tumoren (5.53).

Die untersuchten Prostaglandine haben einen wesentlichen Einfluß auf die Motilität der Längs- und Zirkulärmuskulatur des menschlichen Dickdarmes. Sie erhöhen den Tonus der glatten Muskulatur und bewirken rhythmische Kontraktionen. Die Versuche zeigen dabei, daß mit ansteigendem Adrenalinspiegel die prostaglandininduzierten Dickdarmkontraktionen langsam abnehmen, bis sie schließlich ganz verschwinden. Die benützten Katecholamine wirken dabei auf die ß-Rezeptoren erschlaffend (5.44).

Die Transmitter des sympathischen Nervensystems verhalten sich gegenüber einer prostaglandininduzierten Motilität antagonistisch. Nach ihrer konzentrationsabhängigen Wirkungsweise kann man von einer kompetitiven Hemmung sprechen.

Daraus läßt sich schließen:

1. Prostaglandine scheinen an der Eigenmotilität der menschlichen Darmmuskulatur wesentlich beteiligt zu sein.

2. Adrenalin ist neben anderen Stoffen (z.B. Indomethacin, Piroxicam) in der Lage, die prostaglandininduzierte Motilität der Zirkulärmuskulatur des menschlichen Dickdarmes zu modellieren.

Entgegen den Wirkungen am nicht pathologisch veränderten Darmstreifen, zeigen die Prostaglandine bei Morbus-CROHN-Patienten abweichende Werte.

Am normalen Gewebe tritt diese Erscheinung erst dann ein, wenn die ß-Rezeptoren des Darmes durch Propranolol blokkiert worden sind (5.43).

Es liegt deshalb nahe, beim Morbus CROHN eine Verschiebung des adrenergen Rezeptorenmusters zugunsten der kontrahierenden Alpha-Rezeptoren anzunehmen. Dadurch läßt sich auch die "Adrenalinumkehr" beim Morbus CROHN erklären.

Diese pathophysiologischen Zusammenhänge sind auch geeignet, einen Teil der klinischen Symptomatik bei dieser Erkrankung besser zu verstehen (Durchfälle).

Als Ursache der hohen Stuhlfrequenz bietet sich nach unseren Befunden auch eine erhöhte Prostaglandinempfindlichkeit des Darmes an, wie sie die Prostaglandindosis-wirkungskurven zeigen.

Dann muß es auch möglich sein, die Prostaglandinspiegel beim Morbus CROHN durch eine Hemmung der Prostaglandinbiosynthese zu normalisieren.

ECKENFELS (5.17) kann nachweisen, daß Azulfidine^{R}, ein Medikament, das seit langem in der Therapie der entzündlichen Darmerkrankungen einen festen Platz hat, zu den Hemmstoffen der Prostaglandinbiosynthese gehört.

Darüber hinaus läßt sich die Prostaglandinwirkung beim Morbus CROHN auch diagnostisch verwenden:
Bei zwei Versuchen mit Darmmuskelstreifen, deren "Spender" mit der klinischen Verdachtsdiagnose "Morbus CROHN" aufgenommen worden sind, zeigt die experimentelle Untersuchung keine erhöhte Prostaglandinempfindlichkeit.
Eine Übereinstimmung mit der "Experimentaldiagnose" hat dann die feingewebliche Untersuchung erbracht.
Ein ebenfalls potenter Hemmer der Prostaglandinbiosynthese ist das Lipid A, von dem NAKANO und Mitarbeiter anführen, daß es beim Morbus CROHN erhöhte Werte aufweist (5.41). Dieser Sachverhalt kann vielleicht zusätzlich erklären, daß Prostaglandine beim Morbus CROHN stärker wirksam sind.

5. LITERATURVERZEICHNIS

5.1	ALUWIHARE,A.P.R.	Electron microscopy in CROHN's disease GUT 12,5o9 (1971)
5.2	AMENT,M.C.	Inflammatory disease of the Colon: Ulcerative colitis and CROHN's disease J.Pediatr. 86, 322 (1975)
5.3	BARANY,F.	Medical management. In Regional Enteritis (Hrsg) A.Engel, T.Larson Nordiska Bokhandelns Stockholm (1971),S.115
5.4	BENNET,D.R. BASS,P.	Handbook of Physiology 4th American Physiol. Society Washington D.C. (1972) 22o1
5.5	BENNETT,A. FLESHLER,B.	Action of Prostaglandin E_1 on the longitudinal muscle of the guinea-pig isolated colon British J.Pharmacol. 35, 351 (1969)

5.6 BERGSTRÖM,S. Observations on the infusion of Prostaglandin E_1 in man
Acta Physiol.Scand. 45, 145 (1959)

5.7 BERTI,F.
SAMUELSSON,B. Prostaglandines and Thrombaxanes
Plenum Press (Newyork) 1977

5.8 BRUCH,H.P.
SCHMIDT,E. Modulation der prostaglandin-induzierten (E_1,E_2,F_{2a}) Dickdarmmotilität durch das adrenerge System
Acta Hepato-gastroenterol. Stuttgart (im Druck)

5.9 BRUCH,H.P.
SCHMIDT,E.
LAVEN,R.
KEHRER,G.
WASNER,K.H. The role of Prostaglandins in peristalsis of the human colon
Acta Hepatogastroenterol. 25, 3o3-3o7 (1978)

5.1o COOK,M.G. The size and histological appearances of mesenteric lymph nodes in CROHN's disease
GUT 13, 97o (1972)

5.11 COOKE,W.T. Survey of results of treatment of CROHN's disease
Chir.Gastroenterol. 1 521, (1972)

5.11 COOKE,W.T.
FIELDING,J.F. Corticoid or corticotropin therapy in CROHN's disease
GUT 11, 921 (197o)

5.12 COOK,M.G.
DIXON,M.F.

An analysis of reliability of detection and diagnostic value of various pathological features in CROHN's disease

GUT 14, 255 (1973)

5.13 COOK,M.G.
TURNBULL,G.J.

A Hypothesis for the pathogenesis of CROHN's disease based on ultrastructural study

Virchows Archiv Path.Anat. Hist. 365, 327 (1975)

5.14 CROHN,B.B.
GINZBURG,L.
OPPENHEIMER,G.D.

Regional Ileitis: A pathologic and clinical entity

J.Americ.med.Ass. 99,1323 (1932)

5.15 DOE,W.F.
BOOTH,C.C.
BROWN,D.L.

Evidence for Complement binding in adult coeliac disease, CROHN's disease and ulcerative colitis

Lancet 1, 4o2 (1973)

5.16 DOMSCHKE,S.
DOMSCHKE,W.

Prostaglandine zwischen Forschung und Praxis

Deutsches Ärzteblatt 27, 1595-16oo (26.Juli 1978)

5.17 ECKENFELS,A.
VANE,J.R.

British Journal Pharmacol. 45, 451 (1972)

5.18 EDWARDS,D.A.W.
Le controle nerveux de la motilite digestive
Rapport au 7ieme Congres international de Gastro-Enterologie Bruxelles 1.-6. juin (1964)

5.19 EULER,U.S.von
A depressor substance in the vesicula gland
J.Physiol.(London) 84, 21 (1935)

5.2o EULER,U.S.von
Zur Kenntnis der pharmakologischen accessorischen Geschlechtsdrüsen NAUNYN-SCHMIEDEBERGER
Archiv Exp.Pathol.Pharmakol. 175, 78 (1934)

5.21 EWE,K.
HOLTERMÜLLER,K.H.
BAAS,U.
ECKHARD,V.
KRIEG,H.
KUTZNER,J.
SCHÄFER,A.
Rezidivprophylaxe nach Darmresektion wegen M.CROHN durch Salazosulfapyridin (Azulfidine®) - eine Doppelblindstudie
Vortrag der 82.Tagung der deutschen Gesellschaft für Innere Medizin Wiesbaden (1979)

5.22 FÜLLGRAFF,G.
Übersichten: Prostaglandine
Medizinische Klinik 68, 195-2o1 (1973)

5.23 GLICKMAN,R.M.
ISSELBACHER,K.J.
Diseases of the small intestine written in
HARRISON's Principles of Internal medicine,Eight Edition (1977) pp 1538-1544

5.24 GOLDBLATT,M.W.
Properties of human seminal fluid
J.Physiol.(London) 84, 2o8 (1935)

5.25 GOLDBLATT,M.W.
A depressor substance in seminal fluid
Chem.Ind. 52, 1o56 (1933)

5.26 HORTON,E.W.
MAIN,I.H.M.
A comparison of the biological activities of four Prostaglandins
Brit.J.Pharmacol. 21, 182-19o (1963)

5.27 JAFFE,B.M.
Prostaglandins E and F in endocrine Diarrheagenic Syndromes
Annals of Surgery 184,516 (1976)

5.28 JAFFE,B.M.
Surgical implications of Prostaglandins
written in
Practice of Surgery
Current Review pp 448-462
Vol.2 St.Louis (1975)

5.29 JOINER,P.D.
KADOWITZ,P.J.
HUGHES,J.P.
HYMAN,A.L.
Actions of Prostaglandin E_1 and F_{2a} on isolated intrapulmonary vascular smooth muscle
Proc.SOC.Exp.Biol.Med. 15o, 414 (1975)

5.3o KAPLAN,E.L.
SIZEMORE,G.W.
PESHIN,G.N.
JAFFE,B.M.
Humoral similarities of carcinoid tumors and medullary carcinomas of the Thyroid
Surgery 74, 21 (1973)

5.31 KARIM,S.M.M.
FITSHIE,G.M.
Therapeutic abortion using Prostaglandin F_{2a}
Lancet 1, 157 (197o)

5.32 KIRSNER,J.B.
SHORTER,R.G.
Inflammatory bowel disease
Philadelphia,Lea& Fibiger (1975)

5.33 KÜHN,H.A.
In:
Innere Medizin
Band II, Seiten 83,84
Springer-Verlag (1971)

5.34 KÜMMERLE,F.
KRIEG,H.
Die chirurgische Behandlung des M.CROHN
Therapiewoche 29, 151-163 (1979)

5.35 LEHMANN,L.
Persönliche Mitteilung

5.36 MAIN,I.H.M.
The prostaglandin's pharmacological and therapeutic advances
Ed. by M.F. GUTHBERT
London; Heinemann (1973) 3oo

5.37 MARTINI,G.A.
In:
GROSS,SCHÖLMERICH
Lehrbuch der Inneren Medizin
5.Auflage 1977 pp 531ff

5.38 MATUCHANSKI,C.
BERNIER,J.J.
Effect of Prostaglandin E_1 on glucose,water and electrolyte absorption in the human jejunum
Gastroenterology 64, 1111 (1973)

5.39 MILTON-THOMPSON,G.J. CUMMINGS,J.H. NEWMAN,H. BILLINGS,J.A. MISIEWICZ,J.J.

Colonic and small intestine response to intravenous Prostaglandin F_{2a} and E_2 in man

GUT 16, 42 (1975)

5.4o NAGEL,M. LEGER,L.

Enteritis regionalis (M. CROHN) in: Chirurgische Diagnostik Springer-Verlag 1975 Seiten 263-265

5.41 NAKANO,J.et al

Effects of Prostaglandin E_1 on the cardiovascular hematological and metabolic responses to endotoxin

Clinical Research 21, 239 (1973)

5.42 PAPST,K. WAGNER,R.

Ergebnisse der Diagnostik und Therapie des Morbus CROHN aus internistischer Sicht

Therapiewoche 29,2 164-18o (1979)

5.43 SCHMIDT,E.

In vitro Studien zur Physiologie und Pathophysiologie der menschlichen Verdauungstraktmotilität

Habilitationsschrift an der Universität Würzburg

5.44 SCHMIDT,E. BRUCH,H.P. LAVEN,R. HOCHBERTS,TH.

Modulation der prostaglandininduzierten Dickdarmmotilität beim Menschen durch die Transmitter des vegetativen Nervensystems

European Surg.Res. (im Druck)

5.45 SCHMIDT,E.
PEIPER,U.
Einfluß der Vordehnung auf die Dynamik der glatten Gefäßmuskulatur
Pflügers Archiv 333, 314 (1972)

5.46 SHARON,P.
LIGUMSKI,M.
RACHMIEWITZ,D.
ZOR,U.
Gastroenterology 75, 638 (Oktober 1978)

5.47 STEIGLEDER,G.K.
Lehrbuch der Haut-und Geschlechtskrankheiten
2.Auflage
Seite 3o8
Georg Thieme Verlag 1975

5.48 VAN DORP,D.A.
BEERTHUIS,R.K.
NUGTEREN,D.H.
VONKEMANN,H.
The biosynthesis of the Prostaglandins
Biochem.Biophys.Acta (Amsterdam) 9o, 2o4-2o7 (1964)

5.49 VANE,J.R.
The release and the fate of the vasoactive hormones in the circulation
British J.Pharmacol. 35, 2o9 (1969)

5.5o VOGT,W.
Über die stoffliche Grundlage der Darmbewegung und des Vagusreizes am Darm
Archiv Exp.Pathol.Pharmakol. 2o6, (1949)

5.51 WALLER,S.L.
Progress report: Prostaglandins and the Gastrointestinal tract
GUT 14, 4o2-4o7 (1973)

5.52 WENZ,W.
SCHOLZ,R.
PREIKSCHAT,J.

Röntgendiagnostik der Enteritis regionalis (M.CROHN)
Therapiewoche 29, 134-42 (1979)

5.53 Williams,E.D.
KASIM,S.M.M.
SANDLER,M.

Prostaglandin secretion by medullary carcinoma of Thyroid
Lancet 1, 22 (1968)

LEBENSLAUF

1952	Am 30. Januar werde ich als Kind der Arbeiterin Babette Fischer, geb. Schlierf und des Rentners Leonhard Fischer in Cadolzburg geboren.
1958-1963	Besuch der Volksschule in Cadolzburg bis einschließlich zur fünften Klasse.
1964-1972	gehe ich auf die Oberrealschule für Jungen in Fürth, das heutige Hardenberg-Gymnasium. Meine Gymnasialzeit schließe ich mit der Erlangung der allgemeinen Hochschulreife ab.
1973	Im Wintersemester beginne ich an der Bayerischen Julius-Maximilians-Universität Würzburg mit dem Studium der Humanmedizin. Die Wartezeit über habe ich als Krankenpflegehelfer gearbeitet.
1975	Im August schließe ich den vorklinischen Teil der Ausbildung mit dem Physikum erfolgreich ab.
1975	Im Wintersemester beginne ich mit den Voruntersuchungen zu meiner Dissertation.
1976	folgt der erste Teil der Ärztlichen Prüfung.
1978	kann ich den klinischen Teil des Studiums mit Bestehen des zweiten Abschnittes des Medizinischen Staatsexamens beenden.
1979	werde ich zum Praktischen Jahr für die Kliniken in Würzburg und Ansbach eingeteilt. Nach Ablauf dieser Zeit absolviere ich den dritten Teil der ärztlichen Prüfung.
1980	Seit Mai dieses Jahres arbeite ich als Assistenzarzt in der chirurgischen Abteilung des Stadt- und Kreiskrankenhauses in Ansbach.

Günter Fischer